

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

102 38 477.0

Anmeldetag:

22. August 2002

Anmelder/Inhaber:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,
Ingelheim/DE

(vormals: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG)

Bezeichnung:

Neue Purinderivate, deren Herstellung und deren
Verwendung als Arzneimittel

IPC:

C 07 D 473/00

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 26. Juni 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
↑ Im Auftrag

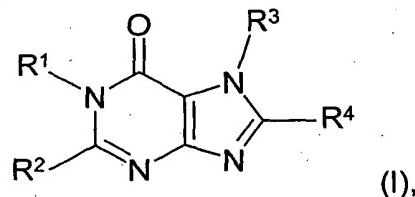
A handwritten signature in black ink, appearing to read "Höß", is written over a stylized, upward-curving line that serves as a flourish or underline for the title "Der Präsident".

Höß

Neue Purinderivate, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Purine der allgemeinen Formel



10

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, insbesonders deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammenhang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu deren Herstellung.

In der obigen Formel I bedeuten

25 R¹ ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₈-Alkylgruppe,

eine C₃₋₈-Alkenylgruppe,

30

- 2 -

eine C₃₋₄-Alkenylgruppe, die durch eine C₁₋₂-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morphin-4-ylcarbonyl-gruppe substituiert ist,

- 5 eine C₃₋₈-Alkinylgruppe,

eine durch eine Gruppe R_a substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei

10 R_a eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Heteroaryl-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morphin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,

- 15 eine durch eine Phenylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei der Phenylring durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist und

R¹⁰ ein Wasserstoffatom,

- 20 ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine C₁₋₄-Alkyl-, Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkyloxygruppe,

- 25 eine Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Cyan-C₁₋₃-alkyl-amino-, N-(Cyan-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morphin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-Gruppe,

- 30 eine Formylamino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-yl-

- 3 -

carbonylamino-, Piperidin-1-yl-carbonylamino-, Morpholin-4-yl-carbonylamino-,
Piperazin-1-yl-carbonylamino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylamino-,
C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, Bis-(C₁₋₃-alkylsulfonyl)-amino-, Aminosulfonylamino-,
C₁₋₃-Alkylamino-sulfonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-sulfonylamino-, Pyrrolidin-
5 1-yl-sulfonylamino-, Piperidin-1-yl-sulfonylamino-, Morpholin-4-yl-sulfonylamino-,
Piperazin-1-yl-sulfonylamino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylamino-,
(C₁₋₃-Alkylamino)-thiocarbonylamino-, (C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylamino)-carbonyl-
amino-, Arylsulfonylamino- oder Aryl-C₁₋₃-alkyl-sulfonylaminogruppe,

10 eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-formylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₆-cycloalkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₆-cycloalkyl-
C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(arylcarbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-
Alkyl)-N-(aryl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyloxy-
carbonyl)-amino-, N-(Aminocarbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl-amino-
carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-
15 amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(aryl-
sulfonyl)-amino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(aryl-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-aminogruppe,

20 eine 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2,4-Dioxo-imidazolidin-1-yl-, 2,5-Dioxo-imidazo-
lidin-1-yl- oder 2-Oxo-hexahydopyrimidin-1-ylgruppe, in der das Stickstoffatom
in 3-Stellung jeweils durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein kann,

25 eine Cyan-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-
carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-
carbonyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-
piperazin-1-yl-carbonylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkyl-carbonyl- oder eine Arylcarbonylgruppe,

30 eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Cyan-C₁₋₃-alkyl-,
Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-
aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperidin-1-yl-

- 4 -

carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Morphin-4-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

5 eine Carboxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Cyan-C₁₋₃-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Morphin-4-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

10 eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, Piperidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, Morphin-4-yl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkylgruppe,

15 eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Amino-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Morphin-4-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

20 eine Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfanyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

25 eine Sulfo-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-sulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-yl-sulfonyl-, Morphin-4-yl-sulfonyl-, Piperazin-1-yl-sulfonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylgruppe,

30 eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

- 5 -

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethyloxygruppe,

5 eine C₂₋₄-Alkenyl- oder C₂₋₄-Alkinylgruppe,

10 eine C₃₋₄-Alkenyloxy- oder C₃₋₄-Alkinyloxygruppe,

15 eine C₃₋₆-Cycloalkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyloxygruppe,

20 eine C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe oder

25 eine Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C₁₋₃-alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

R¹¹ und R¹², die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy- oder Cyangruppe, oder

30 R¹¹ zusammen mit R¹², sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Methylendioxy-, Difluormethylendioxy- oder eine geradkettige C₃₋₅-Alkylengruppe und

35 R¹³ und R¹⁴, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyloxygruppe bedeuten,

40 eine Phenyl-C₁₋₄-alkylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Cyan-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-Gruppe substituiert ist und der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 6 -

eine durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituierte Phenylgruppe, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5 eine Phenyl-C₂₋₃-alkenylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

10 eine Phenyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind und

15 10 A eine Carbonylgruppe, m die Zahl 0, 1 oder 2 und n die Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten,

15 15 eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind und der Methylteil durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist,

20 20 eine Phenyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind und

25 25 B eine Methylengruppe, die durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe substituiert ist und gegebenenfalls zusätzlich durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert ist, bedeutet,

30 30 eine Naphthyl-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

35 35 eine Naphthyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Naphthylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

40 40 eine Naphthyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Naphthylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

-7-

eine [1,4]Naphthochinon-2-yl-, Chromen-4-on-3-yl-, 1-Oxoindan-2-yl-, 1,3-Dioxoindan-2-yl- oder 2,3-Dihydro-3-oxo-benzofuran-2-ylgruppe

5 eine Heteroaryl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Heteroaryl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

10 eine C₁₋₆-Alkyl-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

20 eine R²¹-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der R²¹ eine C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl- oder Morphin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-yl-carbonyl-Gruppe bedeutet und A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

25 eine Phenyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ und m wie vorstehend erwähnt sind und D eine Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, C₁₋₃-Alkylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

30 eine Naphthyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, D und m wie vorstehend erwähnt sind,

eine durch eine Gruppe R_b substituierte C₂₋₆-Alkylgruppe, wobei

R_b durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom in 1-Stellung des Puringerüstes isoliert ist und

R_b eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morphin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-ylgruppe bedeutet,

eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe,

oder eine Amino- oder Arylcarbonylamino gruppe,

R² ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₈-Alkylgruppe,

eine C₃₋₈-Alkenylgruppe,

eine C₃₋₄-Alkenylgruppe, die durch eine C₁₋₂-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morphin-4-ylcarbonyl-gruppe substituiert ist,

eine C₃₋₈-Alkinylgruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl-Gruppe,

eine durch eine Gruppe R_a substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei R_a wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Phenylgruppe, die durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 5 eine durch eine Phenylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei der Phenylring durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist und R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,
- 10 eine Phenyl-C₁₋₄-alkylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Cyan-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morphin-4-yl-carbonyl-Gruppe substituiert ist und der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,
- 15 eine Phenyl-C₂₋₃-alkenyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,
- 20 eine Heteroaryl-Gruppe,
- 25 eine Phenyl-(CH₂)_m-A- oder Phenyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei A, R¹⁰ bis R¹⁴, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,
- 30 eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind und der Methylteil durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist,
- 35 eine Phenyl-(CH₂)_m-B- oder Phenyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei B, R¹⁰ bis R¹⁴, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 10 -

eine Naphthyl-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5 eine Naphthyl-(CH₂)_m-A- oder Naphthyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Naphthylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

10 eine Naphthyl-(CH₂)_m-B- oder Naphthyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Naphthylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15 eine Heteroaryl-(CH₂)_m-A- oder Heteroaryl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

20 eine Heteroaryl-(CH₂)_m-B- oder Heteroaryl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

25 eine C₁₋₆-Alkyl-A- oder C₁₋₆-Alkyl-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-A- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

25 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-B- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

35 eine R²¹-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der R²¹, A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

40 eine Phenyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, D und m wie vorstehend erwähnt sind,

- 11 -

eine Naphthyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, D und m wie vorstehend erwähnt sind,

5 eine durch eine Gruppe R_b substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei R_b wie vorstehend erwähnt definiert ist,

10 eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morphin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonyl-Gruppe,

eine Amino-, C₁₋₆-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₆-alkyl)-aminogruppe,

15 eine durch die Reste R¹⁵ und R¹⁶ substituierte Aminogruppe, in der

R¹⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe und

20 R¹⁶ eine C₁₋₆-Alkylgruppe, die durch R_a substituiert ist, bedeutet, wobei R_a wie vorstehend erwähnt definiert ist,

25 eine durch die Reste R¹⁵ und R¹⁷ substituierte Aminogruppe, in der

R¹⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist und

30 R¹⁷ eine C₂₋₆-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Aryloxy-, Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, Arylsulfanyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Arylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonylamino-, Arylcarbonyl-amino-, C₁₋₃-Alkyl-oxycarbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-,

- 12 -

Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-Gruppe
substituiert ist, bedeuten,

eine C₃₋₆-Cycloalkylamino- oder N-(C₃₋₆-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

5

eine Phenylamino- oder N-(Phenyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe, in der der Phenyl-
teil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend
erwähnt definiert sind,

10

eine Phenyl-C₁₋₆-alkylamino- oder N-(Phenyl-C₁₋₆-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,
in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie
vorstehend erwähnt definiert sind,

15

eine Naphthylamino- oder N-(Naphthyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

eine Naphthyl-C₁₋₆-alkylamino- oder N-(Naphthyl-C₁₋₆-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-
Gruppe,

eine Heteroarylarnino- oder N-(Heteroaryl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

20

eine Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homo-
morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-, Homopiperazin-1-yl-
oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-homopiperazin-1-yl-Gruppe, oder

25

eine C₁₋₆-Alkyloxy-, C₃₋₆-Cycloalkyloxy- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyloxy-Gruppe,

eine C₁₋₆-Alkylsulfanyl-, C₃₋₆-Cycloalkylsulfanyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl-
sulfanyl-Gruppe,

30

eine Phenoxy- oder Phenylsulfanylgruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰
bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 13 -

eine Phenyl-C₁₋₆-alkyloxy- oder Phenyl-C₁₋₆-alkylsulfanylgruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5 eine Naphthyoxy- oder eine Naphthylsulfanyl-Gruppe, in der der Naphthylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

10 eine Naphthyl-C₁₋₆-alkyloxy- oder Naphthyl-C₁₋₆-alkylsulfanyl-Gruppe, in der der Naphthylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Heteroaryloxy- oder Heteroarylalkylsulfanyl-Gruppe oder

15 eine Heteroaryl-C₁₋₆-alkyloxy- oder Heteroaryl-C₁₋₆-alkylsulfanyl-Gruppe,

R³ eine C₁₋₈-Alkylgruppe,

eine durch die Gruppe R_c substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe, wobei

20 R_c eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

25 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte C₅₋₇-Cycloalkenylgruppe,

eine Arylgruppe oder

30 eine Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidyl- oder Pyrazinylgruppe bedeutet, wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgrup-

- 14 -

pen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder durch eine Trifluormethyl-, Cyan- oder C₁₋₃-Alkyloxygruppe substituiert sein können,

eine C₃₋₈-Alkenylgruppe,

5

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe substituierte C₃₋₆-Alkenylgruppe,

eine C₃₋₈-Alkinylgruppe,

10

eine Arylgruppe oder

eine Aryl-C₂₋₄-alkenylgruppe,

15

und

R⁴ eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann,

20

eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann,

25

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil zusätzlich durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₂-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, (2-Cyan-pyrrolidin-1-yl-)carbonyl-, Thiazolidin-3-yl-carbonyl-, (4-Cyan-thiazolidin-3-yl)carbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,

30

- 15 -

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil in 4-Stellung oder in 5-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert ist,

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der die Methylengruppe in 2-Stellung oder in 6-

5 Stellung durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

eine in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- gruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder

10 Hexahydroazepin-1-yl-gruppe durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind,

wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen be- finden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an

15 Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen be- finden, die durch zwei Atome getrennt sind,

eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe;

20 die durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)- amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe,

25 eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte 3-Imino-piperazin-1-yl-, 3-Imino-[1,4]diazepan-1-yl- oder 5-Imino-[1,4]diazepan-1-ylgruppe,

30 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte [1,4]Diae- pan-1-ylgruppe, die in 6-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

- 16 -

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

5 eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

10 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

15 eine C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

20 eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

25 eine C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

30 eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

- 17 -

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl)-N-(C₁₋₂-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkyl-
teil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert
ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-
alkylgruppe substituiert ist,

eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl)-N-(C₁₋₂-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkyl-
teil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-
amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine R¹⁹-C₂₋₄-Alkylamino-Gruppe, in der R¹⁹ durch mindestens zwei Kohlenstoff-
atome vom Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils getrennt ist und

R¹⁹ eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe darstellt,

eine R¹⁹-C₂₋₄-Alkylamino-Gruppe, in der das Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils
durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist und R¹⁹ durch mindestens zwei Kohlen-
stoffatome vom Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils getrennt ist, wobei R¹⁹ wie
vorstehend erwähnt definiert ist,

eine durch den Rest R²⁰ substituierte Aminogruppe, in der

R²⁰ eine Azetidin-3-yl-, Azetidin-2-ylmethyl-, Azetidin-3-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-yl-,
Pyrrolidin-2-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-ylmethyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-,
Piperidin-2-ylmethyl-, Piperidin-3-ylmethyl- oder Piperidin-4-ylmethylgruppe
darstellt, wobei die für R²⁰ erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-
Alkylgruppen substituiert sein können,

eine durch den Rest R²⁰ und eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Aminogruppe, in der R²⁰ wie vorstehend erwähnt definiert ist, wobei die für R²⁰ erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

5

eine R¹⁹-C₃₋₄-alkyl-gruppe, in der der C₃₋₄-Alkylteil geradkettig ist und zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei R¹⁹ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

10

eine 3-Amino-2-oxo-piperidin-5-yl- oder 3-Amino-2-oxo-1-methyl-piperidin-5-yl-Gruppe,

15

eine Pyrrolidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl, Hexahydroazepin-3-yl- oder Hexahydroazepin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe substituiert ist,

20

oder eine Azetidin-2-yl-C₁₋₂-alkyl-, Azetidin-3-yl-C₁₋₂-alkyl, Pyrrolidin-2-yl-C₁₋₂-alkyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-3-yl-C₁₋₂-alkyl-, Piperidin-2-yl-C₁₋₂-alkyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-C₁₋₂-alkyl-, Piperidin-4-yl- oder Piperidin-4-yl-C₁₋₂-alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

25

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig voneinander durch R_h mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R_h ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Trifluormethyl-, Cyan-, Nitro-, Amino-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Ethenyl-, Ethinyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe darstellt,

30

- 19 -

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzo-thiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe zu verstehen ist,

5 oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe zu verstehen ist, in der eine oder zwei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzo-thiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe zu verstehen ist, in der eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome 10 ersetzt sind,

oder eine 1,2-Dihydro-2-oxo-pyridinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridinyl-, 2,3-Dihydro-3-oxo-pyridazinyl-, 1,2,3,6-Tetrahydro-3,6-dioxo-pyridazinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrimidinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-pyrimidinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-pyrimidinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-pyrazinyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-indolyl-, 2,3-Dihydrobenzofuranyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazolyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-benzoxazolyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinolinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolinyl-, 1,2-Dihydro-1-oxo-isochinolinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-cinnolinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinazolinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxochinoxaliny-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-chinoxaliny-, 1,2-Dihydro-1-oxo-phthalazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dioxo-phthalazinyl-, Chromanyl-, Cumarinyl-, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxinyl- oder 3,4-Dihydro-3-oxo-2H-benzo[1,4]oxazinyl-Gruppe zu verstehen ist,

25 wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert sein können, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

30 sowie die am Ringstickstoffatom in 3-Stellung oder in 9-Stellung des Hypoxanthingerüstes N-oxidierten oder methylierten oder ethylierten Derivate,

sowie die Derivate, in denen die 6-Oxogruppe des Hypoxanthingerüstes durch eine Thioxogruppe ersetzt ist,

5 mit der Maßgabe, daß die Verbindungen

8-(Piperidin-4-ylmethyl)-7-(4-fluorbenzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on und

8-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethyl)-7-(4-fluorbenzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10

ausgeschlossen sind,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

15

Verbindungen, die eine in-vivo abspaltbare Gruppe enthalten, sind Prodrugs der entsprechenden Verbindungen, bei denen diese in-vivo abspaltbare Gruppe abgespalten ist.

20

Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen können durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein,

25

des Weiteren können die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein. Derartige Gruppen werden beispielsweise in der WO 98/46576 und von N.M. Nielsen et al. in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) beschrieben.

30

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein

C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyloxy-carbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranol oder ein Alkohol der Formel

15 $R_p\text{-CO-O-}(R_qCR_r)\text{-OH}$,

in dem

20 R_p eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₁₋₈-Alkyloxy-, C₅₋₇-Cycloalkyloxy-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R_q ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

25 R_r ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe wie eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylamino-carbonyl-, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, 30 Trifluormethylsulfonylamino-, C₁₋₆-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylamino-carbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-carbonylgruppe.

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest
beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch
Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyloxygruppen
5 mono- oder disubstituierte Phenylcarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich
oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe
wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe;
eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkyloxy-
carbonyl- oder C₁₋₁₆-Alkylcarbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder
10 teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxy-
carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycar-
bonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Pentoxy carbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxy-
carbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxy-
carbonyl-, Hexadecyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 2,2,2-Tri-
15 chlorethylcarbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbo-
nyloxy-, tert. Butylcarbonyloxy-, Pentyloxycarbonyl-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcar-
bonyloxy-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyl-
carbonyloxy- oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkyloxycarbonyl-
gruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxy-
20 carbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch
C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substitu-
enten gleich oder verschieden sein können, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkyloxy-
carbonyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₂₋₄-alkyloxy-C₂₋₄-alkyloxycarbonyl-, R_p-CO-O-(R_qCR_r)-
O-CO-, C₁₋₆-Alkyl-CO-NH-(R_sCR_t)-O-CO- oder C₁₋₆-Alkyl-CO-O-(R_sCR_t)-(R_sCR_t)-
25 O-CO-Gruppe, in denen R_p bis R_t wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R_s und R_t, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder
C₁₋₃-Alkylgruppen darstellen,

30 zu verstehen.

- 23 -

Desweiteren schließen die in den vor- und nachstehenden Definitionen erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkyloxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, soweit nichts Anderes erwähnt wurde, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

5

Eine besonders zu erwähnende Untergruppe betrifft diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R¹, R² und R³ wie vorstehend erwähnt definiert sind und

10

R⁴ eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

15

eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

20

eine Piperidin-3-yl- oder Piperidin-4-ylgruppe,

eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

25

eine Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe,

eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

30

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

oder eine N-(2-Aminoethyl)-methylamino- oder eine N-(2-Aminoethyl)-ethylamino-Gruppe bedeutet,

35

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

- 24 -

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R¹ ein Wasserstoffatom,

5 eine C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine C₃₋₆-Alkenylgruppe,

eine C₃₋₄-Alkinylgruppe,

10

eine C₃₋₆-Cycloalkylmethyl-Gruppe,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist,
wobei

15

R¹⁰ ein Wasserstoffatom, ein Fluor- Chlor- oder Bromatom,

20

eine Methyl- oder Trifluormethyl-Gruppe,

25

eine Cyan-, Aminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl- oder Methylsulfonyl-
Gruppe,

eine Amino-, Acetylamino- oder Methylsulfonylamino-Gruppe,

30

eine Hydroxy-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-,
Carboxymethoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, Ethyloxycarbonylmethoxy-,
Aminocarbonylmethoxy-, Methylaminocarbonylmethoxy-, Ethylamino-
carbonylmethoxy- oder Dimethylaminocarbonylmethoxy-Gruppe und

35

R¹¹ ein Wasserstoffatom, ein Fluor- oder Chloratom,

oder eine Methyl- oder Methoxy-Gruppe bedeuten,

eine Naphthylmethylgruppe,

eine Heteroaryl methyl-Gruppe, wobei unter dem Begriff

5

Heteroaryl eine Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl- oder Chinazolinylgruppe zu verstehen ist und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein können,

10

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15

eine Furanylcarbonylmethyl-, Thienylcarbonylmethyl- oder Pyridylcarbonylmethylgruppe,

oder eine 2-Oxo-propyl- oder Cyclohexylcarbonylmethylgruppe,

R² ein Wasserstoffatom,

20

eine C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine C₃₋₆-Alkenylgruppe,

25

eine C₃₋₄-Alkinylgruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

30

eine Phenylgruppe, die durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 26 -

eine Phenyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist,
wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5 eine Phenyl-C₂₋₃-alkenyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert
ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe,

10 eine Furanyl-C₁₋₃-alkyl-, Thienyl-C₁₋₃-alkyl- oder Pyridyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

15 eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminogruppe,

eine durch die Reste R¹⁵ und R¹⁶ substituierte Aminogruppe, in der

20 R¹⁵ ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe und

R¹⁶ eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die durch eine Cyan-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-,
Ethyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylamino-
carbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-
25 carbonyl- oder Morphin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist, bedeuten,

eine durch die Reste R¹⁵ und R¹⁷ substituierte Aminogruppe, in der

30 R¹⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist und

R¹⁷ eine geradkettige C₂₋₄-Alkylgruppe, die jeweils endständig durch eine
Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetylamino-, Ethyloxycarbonyl-
amino-, Phenylcarbonylamino-, Methylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-,
Hydroxy-, Methoxy-, Phenoxy-, Methylsulfanyl- oder Phenylsulfanyl-Gruppe
substituiert ist, bedeutet,

- 27 -

eine Pyrrolidin-1yl-, Piperidin-1-yl-, Morphin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-Gruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkylamino- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino-Gruppe,

5

eine Phenylaminogruppe,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

10

eine Naphthylmethylaminogruppe,

eine Heteroaryl-C₁₋₂-alkylaminogruppe, wobei der Begriff Heteroaryl wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

15

eine Methylsulfanyl-, Benzylsulfanyl- oder (2-Phenylethyl)sulfanyl-gruppe,

R³ eine C₄₋₆-Alkenylgruppe,

20

eine C₃₋₄-Alkenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe substituiert ist,

eine 2-Butin-1-ylgruppe oder

25

eine durch die Gruppe R_c substituierte Methylgruppe, wobei

R_c eine 1-Cyclopenten-1-yl-, 1-Cyclohexen-1-yl- oder Cyclohexyl-Gruppe,

30

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan-, Methoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy-Gruppe substituierte Phenylgruppe,

- 28 -

eine Phenylgruppe, die durch zwei Fluoratome substituiert ist,

eine Naphthylgruppe oder

5 eine Furanyl-, Thienyl-, oder Pyridylgruppe bedeutet,

und

10 R⁴ eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

15 eine Piperidin-3-yl- oder Piperidin-4-ylgruppe,

eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

20 eine Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe,

eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

25 eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,
oder

eine N-(2-Aminoethyl)-methylamino- oder eine N-(2-Aminoethyl)-ethylamino-Gruppe
bedeuten,

wobei soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-,
30 Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind die-jenigen, in denen

5 R¹ ein Wasserstoffatom,

eine Methyl-, Benzyl- oder 2-Phenylethyl-gruppe oder

eine Phenylcarbonylmethylgruppe,

10 R² ein Wasserstoffatom,

eine Methyl- oder 2-Phenylethylgruppe,

15 eine Methylsulfanyl-, Benzylsulfanyl- oder (2-Phenylethyl)sulfanyl-gruppe,

eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Isopropylamino-, Cyclohexylamino- oder (Cyclohexylmethyl)amino-Gruppe,

20 eine Benzylamino-, Fluorbenzylamino- oder (2-Phenylethyl)amino-Gruppe oder

eine Piperidin-1-ylgruppe,

R³ eine Benzyl- oder 3-Methyl-but-2-en-1-yl-Gruppe

25

und

R⁴ eine (3-Amino-piperidin-1-yl)-Gruppe bedeuten,

30 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze,

insbesondere jedoch die Verbindungen

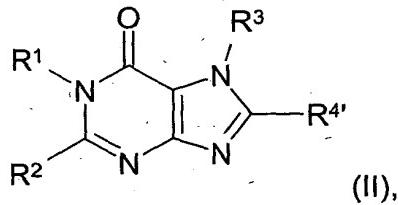
- 30 -

- (1) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-benzylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 5 (2) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-(4-fluor-benzylamino)-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (3) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-phenylethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 10 (4) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-isopropylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (5) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methylamino-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 15 (6) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-cyclohexylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 20 (7) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-[(cyclohexylmethyl)amino]-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (8) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(piperidin-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 25 (9) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-dimethylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (10) 2-Amino-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 30 (11) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on,

- (12) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
5
(13) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-1-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-2-(2-phenyl-
ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on,
(14) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
10
(15) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-methylsulfanyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
(16) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-benzylsulfanyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
15
(17) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methylsulfanyl-1,7-dihydro-
purin-6-on,
20
(18) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-methylsulfanyl-1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-
1,7-dihydro-purin-6-on,
(19) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-1-benzyl-7-benzyl-2-methylsulfanyl-1,7-dihydro-
25
(20) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-methylsulfanyl-1-(2-phenylethyl)-1,7-
dihydro-purin-6-on und
(21) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-
purin-6-on

sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

30
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich herstellen durch Entschützung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R¹, R² und R³ wie eingangs erwähnt definiert sind und

R^{4'} eine der eingangs für R⁴ erwähnten Gruppen bedeutet, die eine Imino-, Amino- oder Alkylaminogruppe enthalten, wobei die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe substituiert ist, gegebenenfalls gefolgt von einer nachträglichen Alkylierung der Imino-, Amino- bzw. C₁₋₃-Alkylaminogruppe.

Die Freisetzung einer Aminogruppe aus einer geschützten Vorstufe ist eine Standardreaktion in der synthetischen organischen Chemie. Als Schutzgruppen kommen eine Vielzahl von Gruppen in Frage. Eine Übersicht über die Chemie der Schutzgruppen findet sich in Theodora W. Greene und Peter G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition, 1991, Verlag John Wiley and Sons sowie in Philip J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, 1994.

Als Beispiele für Schutzgruppen seien genannt:

die tert.-Butyloxycarbonylgruppe, die sich durch Behandeln mit einer Säure wie beispielsweise Trifluoressigsäure oder Chlorwasserstoff in Gegenwart eines Lösungsmittels wie beispielsweise Methylenchlorid, Essigester oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels abspalten lässt,

die 2.2.2-Trichlorethoxycarbonylgruppe, die sich abspalten lässt durch Behandeln mit Metallen wie beispielsweise Zink oder Cadmium in einem Lösungsmittel wie Essigsäure oder einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und einer schwachen wässrigen Säure bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels und

die Carbobenzylloxycarbonylgruppe, die sich beispielsweise abspalten lässt durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators wie beispielsweise Palladium-Kohle und einem Lösungsmittel wie beispielsweise Alkohole, Essigester,

5 Dioxan, Tetrahydrofuran oder Gemische dieser Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, durch Behandeln mit Bortribromid in Methylenechlorid bei Temperaturen zwischen –20°C und Raumtemperatur, oder durch Behandeln mit Aluminiumchlorid/Anisol bei Temperaturen zwischen 0°C und Raumtemperatur.

10

Die gegebenenfalls nachträgliche Einführung eines C₁₋₃-Alkylrests kann mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung erfolgen.

15

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyliodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

20

Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natrium-triacetoxyborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung kann auch in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt werden.

- 34 -

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

5

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

10

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierte Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthoxycarbonyl in Betracht.

15

20

25

30

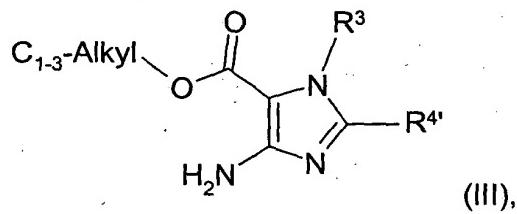
- 35 -

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasser-
5 stoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.
10

15 Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II lassen sich nach allgemein bekannten Methoden und nach den beispielsweise in den Beispielen I bis VIII beschriebenen Verfahren herstellen.

20 So lassen sich Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen R¹, R³ und R⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind und R² ein Wasserstoffatom bedeutet, beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindungen der Formel

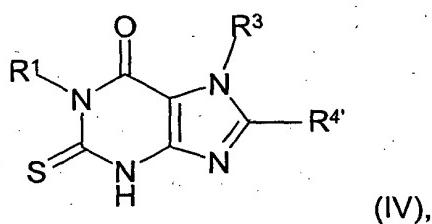


25 mit einem Formimidoo-C₁₋₃-alkylester, gegebenenfalls gefolgt von einer Alkylierung am N-1 mit einem geeigneten Alkylierungsmittel herstellen.

Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen R¹, R³ und R⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind und R² eine Alkylsulfanyl-, eine Alkenylsulfanyl- oder Alkinyl-

- 36 -

sulfanylgruppe bedeutet, lassen sich beispielsweise erhalten durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel III mit einem geeigneten Isothiocyanat und anschliessender Cyclisierung zu Verbindungen der allgemeinen Formel



gefolgt von einer Alkylierung des Schwefelatoms.

Wird ein Acylsenföl eingesetzt, wie beispielsweise Ethoxycarbonylisothiocyanat,

10 erhält man zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel IV, in denen R¹ ein Wasserstoffatom darstellt, die sich durch nachfolgende Alkylierung am Schwefelatom und an N-1 in die gewünschten Verbindungen überführen lassen.

15 Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen R¹, R³ und R^{4'} wie vorstehend erwähnt definiert sind und R² eine Alkylsulfanylgruppe bedeutet, lassen sich oxidieren zu Verbindungen der Formel II', in denen R^{2'} eine Alkylsulfinyl- oder eine Alkylsulfonylgruppe darstellt.

Die vorstehend erwähnten Verbindungen der allgemeinen Formel II' stellen Ausgangsmaterialien zur Herstellungen der folgenden Verbindungen der Formel II dar.

20 Umsetzung mit Alkoholen und Phenolen ergibt Verbindungen, in denen der Rest R² über ein Sauerstoffatom mit dem Purinsystem verbunden ist,

25 Umsetzung mit Thiolen und Thiophenolen führt zu Verbindungen, in denen R² über ein Schwefelatom mit dem Purinsystem verbunden ist,

- 37 -

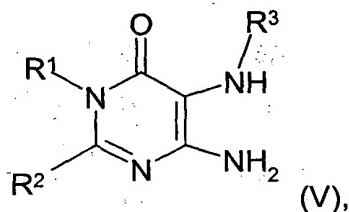
Umsetzung mit Aminen führt zu Verbindungen, in denen R² über ein Stickstoffatom an das Purinsystem gebunden ist und

Umsetzung mit metallorganischen Verbindungen wie beispielsweise Grignard-

5 Reagentien, Alkyl- oder Aryl-Lithiumverbindungen oder Umsetzung mit CH-aciden Verbindungen wie beispielsweise Ester, Nitrile oder Ketonen führt zu Verbindungen, in denen R² über ein Kohlenstoffatom mit dem Purinsystem verbunden ist.

Eine weitere Methode, Verbindungen der allgemeinen Formel II zu erhalten, besteht

10 beispielsweise darin, Verbindungen der allgemeinen Formel



15 in der R¹, R² und R³ wie vorstehend erwähnt definiert sind, in Verbindungen der allgemeinen Formel II umzuwandeln.

Beispielsweise erfolgt die Umwandlung von Verbindungen der allgemeinen Formel V zu Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen der Rest R^{4'} über ein Stickstoffatom an das Purinsystem gebunden ist, durch Umsetzung mit einem Ameisen-säureorthoester, nachfolgender Bromierung des so erhaltenen Purins an C-8 und anschliessender Umsetzung mit einem entsprechenden Amin.

Beispielsweise erfolgt die Umwandlung von Verbindungen der allgemeinen Formel V zu Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen der Rest R^{4'} über ein C-Atom an das C-8-Atom des Purins gebunden ist, durch Umsetzung mit einem reaktiven Derivat einer Carbonsäure R^{4'}-COOH, wobei R^{4'} wie oben erwähnt definiert ist, und anschliessender Cyclisierung.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.

5

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein Extrakt der

10

humanen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP IV Quelle benutzt wird. Die

Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der Beschreibung von Reiher et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol.

90, Seiten 5757-5761 (1993), durchgeführt. Der Zellextrakt wurde von in einem

15

Puffer (10mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubilisierten Zellen durch Zentrifugation bei 35,000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von Zelltrümmern) gewonnen.

Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt:

20

50 µl Substratlösung (AFC; AFC ist Amido-4-trifluormethylcoumarin), Endkonzentration 100 µM, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 µl Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1 % DMSO) wurde zupipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 µl solubilisiertem Caco-2 Protein (Endkonzentration 0.14 µg Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfenden Testsubstanzen wurden typischerweise in 20 µl vorverdünnt zugefügt, wobei das Assaypuffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel Counter gemessen, wobei die Anregungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag. Leerwerte (entsprechend 0 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Caco-2 Protein (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100 % Aktivität)

wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die Wirkstärke der jeweiligen Testsubstanzen, ausgedrückt als IC₅₀ Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden.

- 5 Die erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Verbindung (Beispiel-Nr.)	DPP IV-Hemmung IC ₅₀ (nM)
1	11
1(1)	24
1(2)	42
1(3)	110
1(4)	58
1(5)	134
1(6)	48
1(7)	434
1(8)	213
1(9)	61
1(11)	54
1(12)	18
1(13)	152
1(14)	158
1(15)	58
1(22)	48

- Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach oraler Gabe von 30 mg/kg der Verbindung des Beispiels 1 an Ratten keine toxischen Nebenwirkungen oder Änderungen im Verhalten der Tiere beobachtet werden konnten.

- 40 -

Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäß Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können.

Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäß Verbindungen zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ I und Typ II, diabetische Komplikationen, metabolische Azidose oder Ketose, Insulinresistenz, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Arthritis, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Darüberhinaus sind diese Substanzen geeignet, die B-Zelldegeneration wie z.B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen B-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geeignet, die Funktionalität von pankreatischen Zellen zu verbessern oder wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen B-Zellen zu erhöhen. Zusätzlich und begründet durch die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z.B. GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, daß die erfindungsgemäß Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können. Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäß Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet.

Ebenso sind sie zur Prävention und Therapie von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen geeignet. Darüberhinaus wird erwartet, daß DPP-IV Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäß Verbindungen zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, insbesondere dann, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz oder mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom steht. Des weiteren sind die Substanzen geeignet, Mangelzustände von Wachstumshormon, die mit Minderwuchs einhergehen, zu beeinflussen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z.B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. GI 262570), alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloga, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin.

Daneben Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, Cholesterolresorptionsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin oder β 3-Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677.

Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. AT1 Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika, β -Blocker und andere oder Kombinationen daraus geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg, und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose,

- 42 -

Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser,
Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol,
Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen
Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische

- 5 Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder
Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

- 43 -

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

5 5-Amino-3-benzyl-2-(3-tert.-butyloxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

50 g (0.199 Mol) N-Benzyl-N'-cyano-O-phenyl-isoharnstoff und 40.056 g (0.2 Mol) 3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin werden in 50 ml Dimethylformamid (DMF) 4 Stunden auf 80°C erwärmt. Nach Stehen über Nacht werden 250 ml Essigester zugegeben, der Niederschlag abgesaugt, mit Essigester und Ether gewaschen und getrocknet. Aus der Mutterlauge erhält man nach Einengen und Behandeln des Rückstands mit Essigester und Ether weiteres Produkt. Gesamtausbeute: 48,0 g (67,5% d.Th.) N-Benzyl-N'-cyano-(3-tert.-butyloxy-carbonylamino-piperidin)-1-carboxamidin.

15 R_f-Wert: 0.56 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 40:1)

10.008 g (28 mMol) dieser Substanz werden in 15 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 4.256 g (30.8 mMol) Kaliumcarbonat wird der Ansatz drei Minuten mit Ultraschall behandelt, dann werden 3.416 ml (30.8 mMol) Bromessigsäureethylester auf einmal zugegeben und der Ansatz 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei zur besseren Rührbarkeit nach 8 Stunden weitere 10 ml DMF zugegeben wurden. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verrührt, es wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Harz wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 3:1 bis 9:1)

20 Man erhält 5.4 g (43.5 % d.Th.) N-Benzyl-N'-cyano-N-ethoxycarbonylmethyl-(3-tert.-butyloxy-carbonylamino-piperidin)-1-carboxamidin.

25 R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

30 5.1 g (11.498 mMol) dieser Verbindung werden portionsweise zu einer Lösung von 0.785 g (11.536 mMol) Natriummethanolat in 25 ml Ethanol gegeben. Der Ansatz wird 40 Minuten bei 60°C gerührt, dann mit 50 ml Ethanol und 10 ml Wasser versetzt und abgekühlt. Der Niederschlag wird abgesaugt und in Methylenchlorid gelöst. Nach

- 44 -

Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 4.8 g (94.1 % d.Th.) der Titelverbindung.

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

5 Analog Beispiel I wurde erhalten:

(1) 5-Amino-3-(3-methyl-but-2-enyl)-2-(3-tert.-butyloxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

hergestellt aus Diphenyl-N-cyancarbonimidat, Glycinethylester, (3-tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin und 3-Methyl-but-2-en-1-yl-bromid.

10

R_f-Wert: 0.1-0.2 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:1)

Beispiel II

15

[1-(7-Benzyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]carbaminsäure-tert.-butylester

360 mg (0.812 mMol) 5-Amino-3-benzyl-2-(3-tert.-butyloxy-carbonylamino-piperidin-1-yl)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester und 131.472 (1.2 mMol) Ethylformidat

Hydrochlorid werden in 1.3 g Phenol vorgelegt. Eine Lösung von 141.667 mg

20

(2mMol) Natriumethylatin 2 ml Tetrahydrofuran (THF) wird unter Rühren zugetropft, das THF verdampft und der Ansatz 2 Stunden bei 150°C gehalten. Das braune Reaktionsgemisch wird über eine Kieselgelsäule gereinigt. Man erhält 50 mg (15.7

% d.Th.) der Titelverbindung.

Schmelzpunkt: 208°C.

25

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 15:1)

Beispiel III

[1-(7-Benzyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin3-yl]carbaminsäure-tert.-butylester

30

Zu einer Lösung von 42 mg (0.099 mMol) der Verbindung von Beispiel II in 0.3 ml DMF werden 19 mg (0.138 mMol) Kaliumcarbonat und anschliessend 16 mg (0.113

- 45 -

mMol) Methyliodid gegeben. Es wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Wasser verrieben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und mit Aktivkohle und Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen erhält man 29 mg (66.8 % d.Th.) der Titelverbindung.

5 R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 15:1)

Analog Beispiel III wurde erhalten:

(1) [1-(7-Benzyl-1-{2-oxo-2-phenyl-ethyl}-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

10 hergestellt aus Beispiel II und Phenacylbromid.

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 15:1)

Beispiel IV

15 [1-(7-Benzyl-2-methylsulfanyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

In eine Lösung von 10.8 g (24.345 mMol) der Verbindung von Beispiel I in 45 ml THF werden 3.186 ml (27 mMol) Ethyloxycarbonylisothiocyanat zugetropft. Der Ansatz wird eine Stunde zum Sieden erhitzt, eingedampft und der Rückstand durch Behandeln mit Diisopropylether zur Kristallisation gebracht.

20 Man erhält 13.5 g (96.5 % d.Th.) 3-Benzyl-2-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-5-(N'-ethyloxycarbonyl-thioureido)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester.

25 13 g (22.620 mMol) dieser Verbindung werden in 21 ml n-Butanol vorgelegt. Nach Zugabe von 2.536 (22.6 mMol) Kalium-tert.-butylat wird 45 Minuten bei 100°C gerührt, wobei ein Niederschlag ausfällt. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wird mit Ether versetzt, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 10.6 g (94.7 % d.Th.) [1-(7-Benzyl-2-mercanto-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester-Kalium-Salz.

- 46 -

10.5 g (21.225 mMol) dieser Verbindung werden in 25 ml Wasser suspendiert, und es wird Ethanol bis zur Lösung zugegeben. Nach Zugabe von 2.135 ml (21.515 mMol) Dimethylsulfat 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet. Man erhält 8.8 g (88.1 % d.Th.) der Titelverbindung.

5 R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 20:1)

AnalogBeispiel IV wurden erhalten:

10 (1) [1-(7-Benzyl-2-benzylsulfanyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Verbindung I, Ethyloxycarbonylisothiocyanat und Benzylbromid.

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Ethylacetat/Petrolether = 2:1)

15 (2) [1-(7-Allyl-2-methylsulfanyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Verbindung I.1, Ethyloxycarbonylisothiocyanat und Methyliodid.

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 10:1)

20 (3) [1-(7-Benzyl-2-[2-phenylethyl]sulfanyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Verbindung I, Ethyloxycarbonylisothiocyanat und 2-Phenylethylbromid.

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 2:1)

25 Beispiel V

[1-(7-Benzyl-1-methyl-2-methylsulfanyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester

30 Eine Suspension von 2.5 g (5.312 mMol) der Verbindung IV in 15 ml DMF wird mit 645.15 mg (5.75mMol) Kalium-tert.-Butylat versetzt. Zur entstehenden Lösung werden 922.605 mg (6.5 mMol) Methyliodid gegeben und das Gemisch über Nacht

- 47 -

bei Raumtemperatur gerührt. Es wird Wasser zugegeben und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Diisopropylether kristallisiert. Man erhält 2 g (77.7 % d.Th.) der Titelverbindung.

- 5 R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Analog Beispiel V wurden erhalten:

(1) [1-(7-Benzyl-2-methylsulfanyl-1-phenacyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-
10 piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Verbindung IV und Phenacylbromid.

R_f-Wert: 0.7 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 40:1)

(2) [1-(1-methyl-7-(3-methyl-butenyl)-2-methylsulfanyl-6-oxo-6,7-dihydro-
15 1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Verbindung IV.1 und Methyliodid.

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

(3) [1-(1-Benzyl-7-benzyl-2-methylsulfanyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-
20 piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Verbindung IV und Benzylbromid.

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

(4) [1-(7-Benzyl-2-methylsulfanyl-1-(2-phenylethyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-
25 piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Verbindung IV und 2-Phenylethylbromid.

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

(5) [1-(7-Benzyl-2-benzylsulfanyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-
30 piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

aus Verbindung IV.1 und Methyliodid.

hergestellt R_f-Wert: 0.85 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:2)

- 48 -

(6) [1-(7-Benzyl-2-[2-phenylethyl]sulfanyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester
hergestellt aus Verbindung IV.3 und Methyliodid.

5 R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:2)

Beispiel VI

[1-(7-Benzyl-1-methyl-2-methylsulfinyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester und [1-(7-Benzyl-1-methyl-2-methylsulfonyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

10 Eine Lösung von 250 mg (0.516 mMol) der Verbindung V in 5 ml Dichlormethan und 0.5 ml Methanol wird unter Rühren und Eiskühlung mit 120.789 mg (0.7 mMol) m-Chlor-perbenzoësäure versetzt. Nach 30 Minuten wird das Eisbad entfernt und über 15 Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 50 ml Methylenchlorid zugegeben und mit 10-%-iger Sodalösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 220 mg der beiden Titelverbindungen im Verhältnis 45 : 55.

R_f-Wert: 0.1 (Sulfoxid) und 0.8 (Sulfon) (Kieselgel, Essigester)

20

Analog Beispiel VI wurde erhalten:

(1) [1-Methyl-7-(3-methyl-but-2-enyl)-2-methylsulfinyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester und [1-methyl-7-(3-methyl-but-2-enyl)-2-methylsulfonyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]-piperidin-3-yl]-carbaminsäure.tert.-butylester

25 hergestellt aus Verbindung V.2 und m-Chlor-perbenzoësäure. Das nach einer Reaktionszeit von 80 Minuten erhaltene Produkt stellt das Sulfoxid dar, das max.10% Sulfon enthält.

30

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

Beispiel VII

[1-(7-Benzyl-2-benzylamino-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

258.312 mg des in Beispiel VI erhaltenen Gemisches und 214.313 mg Benzylamin werden 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit 20 ml Diisopropylether verrieben, der Niederschlag abgesaugt, in wenig Methylenchlorid gelöst und mit Diisopropylether kristallisiert. Man erhält 250 mg der Titelverbindung.
R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Essigester)

10 Analog Beispiel VII wurden die folgenden Verbindungen dargestellt:

(1) [1-(7-Benzyl-2-[4-fluor-benzyl]amino-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI und 4-Fluor-benzylamin

15 R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel, Essigester)

(2) [1-(7-Benzyl-1-methyl-2-(2-phenylethyl)amino-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI und (2-(2-Phenylethyl)amin.

20 R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Essigester)

(3) [1-(7-Benzyl-2-isopropylamino-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI und Isopropylamin.

25 R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(4) [1-(7-Benzyl-1-methyl-2-methylamino-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI und Methylamingas.

30 R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 19:1)

- 50 -

(5) [1-(7-Benzyl-2-cyclohexylamino-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-
piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI und Cyclohexylamin

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

5

(6) [1-(7-Benzyl-2-cyclohexylmethylamino-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-
piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI und Cyclohexylmethylamin.

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, Essigester)

10

(7) [1-(7-Benzyl-1-methyl-2-piperidino-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-
yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI und Piperidin.

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

15

(8) [1-(7-Benzyl-2-dimethylamino-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-
3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI und Dimethylamin

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

20

(9) [1-(2-Amino-7-benzyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-
carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI und Ammoniak-Gas.

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

25

(10) [1-(2-Benzylamino-1-methyl-7-[3-methylbut-2-enyl]-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-
8-yl)-piperidino-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI.1 und Benzylamin

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Essigester)

30

Beispiel VIII

- 51 -

[1-(7-Benzyl-1-methyl-2-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

Eine Lösung von 258.32 mg von Beispiel VI in 3 ml THF wird mit 0.2 ml einer 3-molaren Lösung von Methylmagnesiumbromid in Ether versetzt und das Gemisch 48

5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 50 ml Ether zugegeben und mit Wasser bei pH 4 ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Produkt wurde über eine Kieselgelsäule gereinigt. Man erhält 55 mg der Titelverbindung.

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

10

Analog Beispiel VIII wurde erhalten:

(1) [1-(1-methyl-7-[3-methyl-but-2-enyl]-2-[2-phenylethyl]-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI.1 und (2-Phenylethyl)magnesiumbromid.

15

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

Beispiele zur Herstellung der Endprodukte

20

Beispiel 1

8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-benzylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on

Eine Lösung von 200 mg von Beispiel VII in 2 ml Dichlormethan wird unter Rühren

und Eiskühlung mit 3 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach 30 Minuten wird das

25

Eisbad entfernt und 2 Stunden weitergerührt. Das Lösungsmittel wird bei niedriger Temperatur verdampft, der Rückstand mit Ether verrieben, abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhält 150 mg (73.1 % d.Th.) des Trifluoracetats der Titelverbindung.

R_f-Wert: 0.45 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

30

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-d₆):

- 52 -

1.5 (m,2H), 1,7 (m,1H), 1.95 (m,1H), 2.8 (m,1H), 3.0 (m,1H), 3.15 (d,1H), 3.4
(s+m,4H), 3.5(d,1H), 4.55 (d,2H), 5.35(s,2H), 7.1-7.5 (m,12H), 8.0 (s,3H), 8.1-8.3
(m,1H)

5 Analog Beispiel 1 wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

(1) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-(4-fluor-benzylamino)-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.1 und Trifluoressigsäure

10 R_f-Wert: 0.69 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(2) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-phenylethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.2 und Trifluoressigsäure.

15 R_f-Wert: 0.75 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(3) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-isopropylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.3 und Trifluoressigsäure.

20 R_f-Wert: 0.68 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(4) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methylamino-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.4 und Trifluoressigsäure.

25 R_f-Wert: 0.26 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(5) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-cyclohexylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.5 und Trifluoressigsäure.

30 R_f-Wert: 0.65 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 53 -

(6) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-cyclohexylmethylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.6 und Trifluoressigsäure.

R_f-Wert: 0.69 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

5

(7) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(piperidin-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on Hydrochlorid

hergestellt aus Beispiel VII.7 und Chlorwasserstoff in Dioxan.

R_f-Wert: 0.3-0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

10

(8) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-dimethylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.8 und Trifluoressigsäure.

R_f-Wert: 0.69 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

15

(9) 2-Amino-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.9 und Trifluoressigsäure.

R_f-Wert: 0.2 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

20

(10) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.10 und Trifluoressigsäure.

R_f-Wert: 0.55 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

25

(11) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VIII und Trifluoressigsäure.

R_f-Wert: 0.6 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

30

(12) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-1-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

- 54 -

hergestellt aus Beispiel VIII.1 und Trifluoressigsäure.

R_f-Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

(13) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on

5 Hydrochlorid

hergestellt aus Beispiel III und Chlorwasserstoff in Dioxan.

R_f-Wert: 0.2-0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

(14) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-methylsulfanyl-1,7-dihydro-purin-6-on

10 Hydrochlorid

hergestellt aus Beispiel IV und Chlorwasserstoff in Dioxan.

R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

(15) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-benzylsulfanyl-1,7-dihydro-purin-6-on

15 Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel IV.1 und Trifluoressigsäure.

R_f-Wert: 0.5-0.6 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

(16) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methylsulfanyl-1,7-dihydro-purin-

20 6-on Hydrochlorid

hergestellt aus Beispiel V und Chlorwasserstoff in Dioxan.

R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

(17) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-methylsulfanyl-1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-

25 1,7-dihydro-purin-6-on Hydrochlorid

hergestellt aus Beispiel V.1 und Chlorwasserstoff in Dioxan.

R_f-Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

(18) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-1-benzyl-7-benzyl-2-methylsulfanyl-1,7-dihydro-purin-

30 6-on Hydrochlorid

hergestellt aus Beispiel V.3 und Chlorwasserstoff.

R_f-Wert: 0.4-0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

- 55 -

(19) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-methylsulfanyl-1-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on Hydrochlorid

hergestellt aus Beispiel V.4 und Chlorwasserstoff.

5 R_f-Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

(20) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-benzylsulfanyl-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on

hergestellt aus Beispiel V.5 und Chlorwasserstoff.

10 R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

(21) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-[(2-phenylethyl)sulfanyl]-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on

hergestellt aus Beispiel V.6 und Chlorwasserstoff.

15 R_f-Wert: 0.55 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

(22) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel III.1 und Trifluoressigsäure.

20 R_f-Wert: 0.65 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

Analog den vorstehenden Beispielen und anderer literaturbekannter Verfahren können auch die folgenden Verbindungen erhalten werden:

25 (1) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-ethyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(2) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-propyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (3) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-isopropyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(4) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-butyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(5) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-methyl-propyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(6) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-pentyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(7) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-methyl-butyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(8) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-hexyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(9) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4-methyl-pentyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(10) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-allyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(11) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(12) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(prop-2-in-1-yl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(13) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-cyclopropylmethyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(14) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-cyclohexylmethyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

- 57 -

(15) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4-chlorbenzyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(16) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-fluorbenzyl)-2-benzylamino-1,7-

5 dihydro-purin-6-on

(17) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4-methylbenzyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (18) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2,4-dimethylbenzyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(19) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (20) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-trifluormethyl-benzyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(21) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-trifluormethoxy-benzyl)-2-benzylamino-20 1,7-dihydro-purin-6-on

(22) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-difluormethoxy-benzyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (23) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(furan-2-yl-methyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(24) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(thien-2-yl-methyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (25) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-methyl-isoxazol-5-yl-methyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

- 58 -

(26) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(pyridin-4-yl-methyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (27) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-methyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(28) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

10

(29) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

15

(30) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-trifluormethyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(31) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-trifluormethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

20

(32) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-difluormethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(33) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(furan-2-yl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

25

(34) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(thien-2-yl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(35) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(pyridin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

30

- 59 -

(36) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-oxopropyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(37) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-cyclohexyl-2-oxo-ethyl)-2-benzylamino-
5 1,7-dihydro-purin-6-on

(38) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-ethyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-
6-on

10 (39) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-propyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-
6-on

(40) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-isopropyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-
purin-6-on

15 (41) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-butyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-
6-on

(42) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-methyl-propyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-
20 dihydro-purin-6-on

(43) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-pentyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-
6-on

25 (44) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-methyl-butyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-
dihydro-purin-6-on

(45) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-hexyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-
6-on

30 (46) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4-methyl-pentyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-
dihydro-purin-6-on

- 60 -

(47) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-allyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (48) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(49) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(prop-2-in-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (50) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-cyclopropylmethyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (51) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-cyclohexylmethyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(52) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4-chlorbenzyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (53) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-fluorbenzyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(54) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4-methylbenzyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (55) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2,4-dimethylbenzyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (56) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

- 61 -

(57) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-trifluormethyl-benzyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (58) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-trifluormethoxy-benzyl)-2-(2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(59) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-difluormethoxy-benzyl)-2-(2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (60) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(furan-2-yl-methyl)-2-(2-phenylethyl)-7-dihydro-purin-6-on

(61) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(thien-2-yl-methyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (62) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-methyl-isoxazol-5-yl-methyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (63) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(pyridin-4-yl-methyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(64) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-methyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (65) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(66) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (67) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-trifluormethyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

- 62 -

(68) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-trifluormethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (69) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-difluormethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(70) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(furan-2-yl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10

(71) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(thien-2-yl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15

(72) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(pyridin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(73) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-oxo-propyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20

(74) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-cyclohexyl-2-oxo-ethyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(75) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-ethylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

25

(76) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-propylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(77) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-butylamino-1,7-dihydro-purin-6-

30 on

- 63 -

(78) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-methyl-propylamino)-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (79) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(N-ethyl-N-methyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(80) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-diethylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (81) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(N-methyl-N-propyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(82) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(N-butyl-N-methyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (83) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-hydroxyethyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (84) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[N-methyl-N-(2-hydroxyethyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(85) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-methoxy-ethylamino)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (86) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-methoxy-propylamino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(87) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[N-methyl-N-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (88) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-phenoxyethyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

- (89) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-aminoethyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- 5 (90) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(3-aminopropyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- (91) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-methylamino-ethyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- 10 (92) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(3-dimethylamino-propyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- (93) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-acetylamino-ethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- 15 (94) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-benzoylamino-ethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- 20 (95) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-ethoxycarbonylamino-ethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- (96) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-methylsulfanyl-ethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- 25 (97) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-phenylsulfanyl-ethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- (98) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-cyan-ethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on
- 30

- 65 -

(99) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(carboxymethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(100) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(ethoxycarbonylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (101) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(aminocarbonylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (102) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(ethylaminocarbonylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(103) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(dimethylaminocarbonylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (104) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (105) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(106) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(morpholin-4-ylcarbonylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (107) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(cyclopentylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(108) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(cyclobutylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (109) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(cyclopropylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(110) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-cyclohexyl-ethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (111) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(3-cyclohexyl-propyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(112) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(cyclobutylamino)-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (113) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(cyclopentylamino)-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (114) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(phenylamino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(115) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3,4-dichlorbenzyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (116) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-methylbenzyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(117) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-methoxybenzyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (118) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-trifluormethylbenzyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(119) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-trifluormethoxybenzyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

- 67 -

(120) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-difluormethoxybenzyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (121) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3,4-methylendioxybenzyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(122) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(furan-2-yl-methyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (123) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(thien-2-yl-methyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(124) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(pyridin-2-yl-methyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (125) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(4-methylthiazol-2-ylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (126) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-(pyridin-2-yl)ethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(127) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(pyrrolidin-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (128) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(morpholin-4-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(129) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (130) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

- 68 -

(131) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-ethyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(132) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-propyl-1,7-dihydro-purin-6-on

5

(133) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-isopropyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(134) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-butyl-1,7-dihydro-purin-6-on

10

(135) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-methyl-propyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(136) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-pentyl-1,7-dihydro-purin-6-on

15

(137) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-methyl-butyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(138) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-hexyl-1,7-dihydro-purin-6-on

20

(139) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-methyl-pentyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(140) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-allyl-1,7-dihydro-purin-6-on

25

(141) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(142) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(hex-5-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30

- 69 -

(143) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(pent-4-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(144) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(prop-2-in-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(145) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-phenylethenyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(146) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(4-methyl-phenyl)ethenyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(147) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(2-chlor-phenyl)ethenyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(148) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(3-fluor-phenyl)ethenyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(149) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)ethenyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(150) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(3-chlor-phenyl)ethenyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(151) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(3-trifluormethyl-phenyl)ethenyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(152) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(3-trifluormethoxy-phenyl)ethenyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(153) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-phenyl-prop-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

- 70 -

(154) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(155) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-phenyl-1,7-dihydro-purin-6-on

5

(156) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-phenyl-propyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(157) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-fluor-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10

(158) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-trifluormethyl-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15

(159) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-chlor-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(160) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-brom-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20

(161) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-trifluormethoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25

(162) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-methoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(163) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(3-chlor-phenyl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

30

(164) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(2-fluor-phenyl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

- 71 -

(165) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(4-methyl-phenyl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(166) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(4-fluor-phenyl)ethyl]-1,7-

5 dihydro-purin-6-on

(167) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(3-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (168) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-cyclopentyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(169) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-cyclohexyl-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (170) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(cyclohexylmethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(171) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(cyclopentylmethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (172) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-cyclohexyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (173) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(furan-2-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(174) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(thien-2-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (175) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(pyridin-2-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

- 72 -

(176) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(pyridin-4-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (177) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(furan-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(178) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(thien-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10

(179) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(pyridin-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15

(180) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(furan-2-yl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(181) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20

(182) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[3-(furan-2-yl)propyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(183) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[3-(pyridin-2-yl)propyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

25

(184) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-chlor-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30

(185) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-chlor-prop-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

- 73 -

(186) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-trifluormethyl-3-chlor-prop-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(187) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3,3-dichlor-prop-2-en-1-

5 yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(188) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(but-2-in-1-yl)-1,7-
dihydro-purin-6-on

10 (189) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(cyclohex-1-en-1-yl-
methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(190) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(cyclohexylmethyl)-1,7-
dihydro-purin-6-on

15 (191) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(4-fluor-benzyl)-1,7-
dihydro-purin-6-on

20 (192) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(2-chlor-benzyl)-1,7-
dihydro-purin-6-on

(193) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-brom-benzyl)-1,7-
dihydro-purin-6-on

25 (194) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-methyl-benzyl)-1,7-
dihydro-purin-6-on

(195) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-trifluormethyl-benzyl)-
1,7-dihydro-purin-6-on

30 (196) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(2-cyan-benzyl)-1,7-
dihydro-purin-6-on

- 74 -

(197) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(2-methoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (198) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-trifluormethoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(199) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-difluormethoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (200) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3,4-difluor-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (201) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(naphth-1-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(202) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(furan-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (203) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(thien-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(204) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(pyridin-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (205) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-chlor-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (206) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-chlor-prop-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

- 75 -

(207) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-trifluormethyl-3-chlor-prop-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (208) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3,3-dichlor-prop-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(209) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(but-2-in-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (210) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(cyclohex-1-en-1-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(211) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(cyclohexylmethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (212) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(4-fluor-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (213) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(2-chlor-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(214) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-brom-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (215) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-methyl-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(216) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-trifluormethyl-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (217) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(2-cyan-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

- 76 -

(218) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(2-methoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (219) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-trifluormethoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(220) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-difluormethoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10

(221) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3,4-difluor-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15

(222) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(naphth-1-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20

(223) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(furan-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25

(224) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(thien-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(225) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(pyridin-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30

(226) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(227) 8-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(228) 8-(Piperidin-3-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(229) 8-(Piperidin-4-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (230) 8-(3-Amino-hexahydroazepin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-
dihydro-purin-6-on

10 (231) 8-(4-Amino-hexahydroazepin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-
dihydro-purin-6-on

15 (232) 8-(Piperazin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(233) 8-(1,4-Diazepan-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (234) 8-(2-Amino-cyclohexylamino)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-
purin-6-on

(235) 8-(3-Amino-cyclohexyl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-
on

20 (236) 8-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-
purin-6-on

(237) 8-(Piperidin-3-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (238) 8-(Piperidin-4-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(239) 8-(3-Amino-hexahydroazepin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-
dihydro-purin-6-on

30 (240) 8-(4-Amino-hexahydroazepin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-
dihydro-purin-6-on

- 78 -

(241) 8-(Piperazin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(242) 8-(1,4-Diazepan-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

5

(243) 8-(2-Amino-cyclohexylamino)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(244) 8-(3-Amino-cyclohexyl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

10

(245) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15

(246) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(2-methyl-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20

(247) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(2,3-dimethyl-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

● ●

(248) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(cyclopent-1-en-1-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25

(249) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(250) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

30

(251) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(2-acetyl-amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

- 79 -

(252) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(2-methylsulfonylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (253) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(2-hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(254) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(2-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (255) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-{2-[2-(ethoxycarbonylmethoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-1,7-dihydro-purin-6-on

(256) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-{2-[2-(aminocarbonylmethoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (257) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-{2-[2-(methylaminocarbonyl-methoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (258) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-{2-[2-(ethylaminocarbonyl-methoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-1,7-dihydro-purin-6-on

(259) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-{2-[2-(dimethylaminocarbonyl-methoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (260) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(naphth-1-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(261) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(isochinolin-1-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (262) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(chinazolin-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

- 80 -

(263) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(chinolin-4-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (264) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(chinazolin-4-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(265) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (266) 8-[(2-Aminoethyl)amino]-7-benzyl-1-methyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(267) 8-[N-Methyl-N-(2-aminoethyl)-amino]-7-benzyl-1-methyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (268) 8-[N-Ethyl-N-(2-aminoethyl)-amino]-7-benzyl-1-methyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (269) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(2-cyanphenyl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(270) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(2-aminocarbonyl-phenyl)-ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (271) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(2-dimethylaminocarbonyl-phenyl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(272) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(2-methylsulfonyl-phenyl)-ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (273) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(2-methylsulfonylamino-phenyl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

- 81 -

(274) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-methylsulfonylamino-ethyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (275) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-phenylsulfonylamino-ethyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(276) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(naphth-1-yl-methyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (277) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(chinazolin-2-yl-methyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (278) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(isochinolin-1-yl-methyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(279) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4,5-dimethyl-oxazol-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (280) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4,5-dimethyl-thiazol-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(281) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (282) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(pyrazin-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(283) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(3-methyl-isoxazol-5-yl-methyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

30

- 82 -

(284) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(4,5-dimethyl-oxazol-2-yl-methyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(285) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(pyrazin-2-yl-methyl)-amino]-

5 1,7-dihydro-purin-6-on

Beispiel 2

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

10

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75,0 mg
Calciumphosphat	93,0 mg
Maisstärke	35,5 mg
15 Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
	230,0 mg

15

20 Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

25

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

30

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs gegläntzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

5

Beispiel 3

Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

10 Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

Herstellungverfahren:

20 Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

25 Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette
und einseitiger Teilkerbe.

Beispiel 4

30

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

- 84 -

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

	Wirksubstanz	150,0 mg
	Milchzucker pulv.	89,0 mg
5	Maisstärke	40,0 mg
	Kolloide Kieselgelsäure	10,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
		300,0 mg

10

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

15

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

20

Beispiel 5

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

25

1 Kapsel enthält:

	Wirkstoff	150,0 mg
	Maisstärke getr.	ca. 180,0 mg
	Milchzucker pulv.	ca. 87,0 mg
30	Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
		ca. 420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermischt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

- 5 Kapselfüllung: ca. 320 mg
Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 6

10 Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Polyethylenglykol 1500	550,0 mg
Polyethylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoxyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2000,0 mg

Herstellung:

- 20 Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 7

Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

5 100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1,00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
p-Hydroxybenzoësäuremethylester	0,05 g
p-Hydroxybenzoësäurepropylester	0,01 g
10 Rohrzucker	10,00 g
Glycerin	5,00 g
Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
Aroma	0,30 g
Wasser dest.	ad 100 ml

15

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoësäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

25

Beispiel 8

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

30 Wirkstoff	10,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 2,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

5

Beispiel 9

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

10 Zusammensetzung:

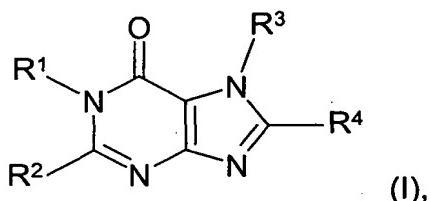
Wirkstoff	50,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 10,0 ml

15 Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Patentansprüche

5 1. Purinderivate der allgemeinen Formel



in der

10

R¹ ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₈-Alkylgruppe,

15

eine C₃₋₈-Alkenylgruppe,

eine C₃₋₄-Alkenylgruppe, die durch eine C₁₋₂-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morphin-4-ylcarbonyl-gruppe substituiert ist,

20

eine C₃₋₈-Alkinylgruppe,

eine durch eine Gruppe R_a substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei

25

R_a eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Heteroaryl-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morphin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,

- 89 -

eine durch eine Phenylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei der Phenylring durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist und

- 5 R¹⁰ ein Wasserstoffatom,
- ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,
- eine C₁₋₄-Alkyl-, Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkyloxygruppe,
- 10 eine Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Cyan-C₁₋₃-alkyl-amino-, N-(Cyan-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morphin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-Gruppe,
- 15 eine Formylamino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-yl-carbonylamino-, Piperidin-1-yl-carbonylamino-, Morphin-4-yl-carbonylamino-, Piperazin-1-yl-carbonylamino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, Bis-(C₁₋₃-alkylsulfonyl)-amino-, Aminosulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-sulfonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-sulfonylamino-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonylamino-, Piperidin-1-yl-sulfonylamino-, Morphin-4-yl-sulfonylamino-,
- 20 Piperazin-1-yl-sulfonylamino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-thiocarbonylamino-, (C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylamino)-carbonyl-amino-, Arylsulfonylamino- oder Aryl-C₁₋₃-alkyl-sulfonylaminogruppe,
- 25 eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-formylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₆-cycloalkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(arylcarbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(aryl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyloxy-
- 30

- 90 -

carbonyl)-amino-, N-(Aminocarbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(aryl-sulfonyl)-amino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(aryl-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-aminogruppe,

5

eine 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2,4-Dioxo-imidazolidin-1-yl-, 2,5-Dioxo-imidazolidin-1-yl- oder 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe, in der das Stickstoffatom in 3-Stellung jeweils durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein kann,

10

eine Cyan-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morphin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylgruppe,

15

eine C₁₋₃-Alkyl-carbonyl- oder eine Arylcarbonylgruppe,

20

eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Cyan-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Morphin-4-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

25

eine Carboxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Cyan-C₁₋₃-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Morphin-4-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

30

eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-,

- 91 -

Piperidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, Morphin-4-yl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₁₋₃-alkyloxy-,
5 Amino-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Morphin-4-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

10

eine Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfanyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

15

eine Sulfo-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-sulfonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-sulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-yl-sulfonyl-, Morphin-4-yl-sulfonyl-, Piperazin-1-yl-sulfonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylgruppe,

20

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethyloxygruppe,

eine C₂₋₄-Alkenyl- oder C₂₋₄-Alkinylgruppe,

25

eine C₃₋₄-Alkenyloxy- oder C₃₋₄-Alkinyloxygruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyloxygruppe,

30

eine C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe oder

eine Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C₁₋₃-alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

R¹¹ und R¹², die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy- oder Cyangruppe, oder

5

R¹¹ zusammen mit R¹², sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Methylendioxy-, Difluormethylendioxy- oder eine gerad-kettige C₃₋₅-Alkylengruppe und

10

R¹³ und R¹⁴, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyloxygruppe bedeuten,

15

eine Phenyl-C₁₋₄-alkylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Cyan-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-Gruppe substituiert ist und der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

20

eine durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituierte Phenylgruppe, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenyl-C₂₋₃-alkenylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

25

eine Phenyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind und

30

A eine Carbonylgruppe, m die Zahl 0, 1 oder 2 und n die Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten,

- 93 -

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind und der Methylteil durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist,

5 eine Phenyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind und

10 B eine Methylengruppe, die durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe substituiert ist und gegebenenfalls zusätzlich durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert ist, bedeutet,

15 eine Naphthyl-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

20 eine Naphthyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Naphthylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

25 eine Naphthyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Naphthylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30 eine [1,4]Naphthochinon-2-yl-, Chromen-4-on-3-yl-, 1-Oxoindan-2-yl-, 1,3-Dioxoindan-2-yl- oder 2,3-Dihydro-3-oxo-benzofuran-2-ylgruppe

35 eine Heteroaryl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

40 eine Heteroaryl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

45 eine C₁₋₆-Alkyl-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 5 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine R²¹-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der R²¹ eine C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-,

- 10 Piperidin-1-yl-carbonyl- oder Morphin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-yl-carbonyl-Gruppe bedeutet und A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 15 eine Phenyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ und m wie vorstehend erwähnt sind und D eine Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, C₁₋₃-Alkylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

- 20 eine Naphthyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, D und m wie vorstehend erwähnt sind,

- 25 eine durch eine Gruppe R_b substituierte C₂₋₆-Alkylgruppe, wobei

R_b durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom in 1-Stellung des Puringerüstes isoliert ist und

- 30 R_b eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonyl-amino-, Arylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morphin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-ylgruppe bedeutet,

eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe,

oder eine Amino- oder Arylcarbonylaminogruppe,

5 R² ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₈-Alkylgruppe,

eine C₃₋₈-Alkenylgruppe,

10 eine C₃₋₄-Alkenylgruppe, die durch eine C₁₋₂-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morphin-4-ylcarbonyl-gruppe substituiert ist,

15 eine C₃₋₈-Alkinylgruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl-Gruppe,

20 eine durch eine Gruppe R_a substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei R_a wie vorstehend erwähnt definiert ist,

25 eine Phenylgruppe, die durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30 eine durch eine Phenylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei der Phenylring durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist und R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenyl-C₁₋₄-alkylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Cyan-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morphin-4-yl-

- 96 -

carbonyl-Gruppe substituiert ist und der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5 eine Phenyl-C₂₋₃-alkenyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Heteroaryl-Gruppe,

10 eine Phenyl-(CH₂)_m-A- oder Phenyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei A, R¹⁰ bis R¹⁴, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15 eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind und der Methylteil durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist,

20 eine Phenyl-(CH₂)_m-B- oder Phenyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei B, R¹⁰ bis R¹⁴, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

25 eine Naphthyl-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30 eine Naphthyl-(CH₂)_m-A- oder Naphthyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Naphthylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

35 eine Naphthyl-(CH₂)_m-B- oder Naphthyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Naphthylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 97 -

eine Heteroaryl-(CH₂)_m-A- oder Heteroaryl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5 eine Heteroaryl-(CH₂)_m-B- oder Heteroaryl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei B, m und

n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine C₁₋₆-Alkyl-A- oder C₁₋₆-Alkyl-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

10 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-A- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-B- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15 eine R²¹-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der R²¹, A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, D und m wie vorstehend erwähnt sind,

20 eine Naphthyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, D und m wie vorstehend erwähnt sind,

25 eine durch eine Gruppe R_b substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei R_b wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonyl-Gruppe,

30 eine Amino-, C₁₋₆-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₆-alkyl)-aminogruppe,

eine durch die Reste R¹⁵ und R¹⁶ substituierte Aminogruppe, in der

R¹⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe und

5

R¹⁶ eine C₁₋₆-Alkylgruppe, die durch R_a substituiert ist, wobei R_a wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine durch die Reste R¹⁵ und R¹⁷ substituierte Aminogruppe, in der

10

R¹⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist und

15

R¹⁷ eine C₂₋₆-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Aryloxy-, Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, Arylsulfanyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Arylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonylamino-, Arylcarbonyl-amino-, C₁₋₃-Alkyl-oxycarbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-Gruppe substituiert ist, bedeuten,

20

eine C₃₋₆-Cycloalkylamino- oder N-(C₃₋₆-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

25

eine Phenylamino- oder N-(Phenyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30

eine Phenyl-C₁₋₆-alkylamino- oder N-(Phenyl-C₁₋₆-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 99 -

eine Naphthylamino- oder *N*-(Naphthyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

eine Naphthyl-C₁₋₆-alkylamino- oder *N*-(Naphthyl-C₁₋₆-alkyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

5

eine Heteroarylamino- oder *N*-(Heteroaryl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

eine Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homo-
morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-, Homopiperazin-1-yl-
oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-homopiperazin-1-yl-Gruppe, oder

10

eine C₁₋₆-Alkyloxy-, C₃₋₆-Cycloalkyloxy- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyloxy-Gruppe,

eine C₁₋₆-Alkylsulfanyl-, C₃₋₆-Cycloalkylsulfanyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl-
sulfanyl-Gruppe,

eine Phenoxy- oder Phenylsulfanylgruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰
bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

20

eine Phenyl-C₁₋₆-alkyloxy- oder Phenyl-C₁₋₆-alkylsulfanylgruppe, in der der Phenylteil
jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt
definiert sind,

25

eine Naphthoxy- oder eine Naphthylsulfanyl-Gruppe, in der der Naphthylteil jeweils
durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert
sind,

30

eine Naphthyl-C₁₋₆-alkyloxy- oder Naphthyl-C₁₋₆-alkylsulfanyl-Gruppe, in der der
Naphthylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vor-
stehend erwähnt definiert sind,

eine Heteroaryloxy- oder Heteroarylsulfanyl-Gruppe oder

- 100 -

eine Heteroaryl-C₁₋₆-alkyloxy- oder Heteroaryl-C₁₋₆-alkylsulfanyl-Gruppe,

R³ eine C₁₋₈-Alkylgruppe,

5

eine durch die Gruppe R_c substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe; wobei

R_c eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

10

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte C₅₋₇-Cycloalkenylgruppe,

eine Arylgruppe oder

15

eine Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidyl- oder Pyrazinylgruppe bedeutet, wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder durch eine Trifluormethyl-, Cyan- oder C₁₋₃-Alkyloxygruppe substituiert sein können,

20

eine C₃₋₈-Alkenylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe

25 substituierte C₃₋₆-Alkenylgruppe,

eine C₃₋₈-Alkinylgruppe,

eine Arylgruppe oder

30

eine Aryl-C₂₋₄-alkenylgruppe,

- 101 -

und

R⁴ eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich

5 durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann,

10 eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil zusätzlich durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₂-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, (2-Cyan-pyrrolidin-1-yl-)carbonyl-, Thiazolidin-3-yl-carbonyl-, (4-Cyan-thiazolidin-3-yl)carbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morphin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,

15 eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil in 4-Stellung oder in 5-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert ist,

20 eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der die Methylengruppe in 2-Stellung oder in 6-Stellung durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

25 eine in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-gruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder

Hexahydroazepin-1-yl-gruppe durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome

30 enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlen-

- 102 -

stoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind,

eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe,

5 die durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe,

10 eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte 3-Imino-piperazin-1-yl-, 3-Imino-[1,4]diazepan-1-yl- oder 5-Imino-[1,4]diazepan-1-ylgruppe,

15 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte [1,4]Diazepan-1-ylgruppe, die in 6-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

20 eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

25 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

30 eine C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stick-

- 103 -

stoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

eine *N*-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch

- 5 eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist; wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

eine C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-

- 10 alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine *N*-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

- 20 eine *N*-(C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl)-*N*-(C₁₋₂-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine

- 25 Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine *N*-(C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl)-*N*-(C₁₋₂-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkyl-

teil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-

- 30 amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

- 104 -

eine R^{19} -C₂₋₄-Alkylamino-Gruppe, in der R^{19} durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils getrennt ist und

R^{19} eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe darstellt,

5

eine R^{19} -C₂₋₄-Alkylamino-Gruppe, in der das Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist und R^{19} durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils getrennt ist, wobei R^{19} wie vorstehend erwähnt definiert ist,

10

eine durch den Rest R^{20} substituierte Aminogruppe, in der

R^{20} eine Azetidin-3-yl-, Azetidin-2-ylmethyl-, Azetidin-3-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-ylmethyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-,
15 Piperidin-2-ylmethyl-, Piperidin-3-ylmethyl- oder Piperidin-4-ylmethylgruppe darstellt, wobei die für R^{20} erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

15

eine durch den Rest R^{20} und eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Aminogruppe, in der R^{20} wie vorstehend erwähnt definiert ist, wobei die für R^{20} erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

20

eine R^{19} -C₃₋₄-alkyl-gruppe, in der der C₃₋₄-Alkylteil geradkettig ist und zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei R^{19} wie vorstehend erwähnt definiert ist,

25

eine 3-Amino-2-oxo-piperidin-5-yl- oder 3-Amino-2-oxo-1-methyl-piperidin-5-yl-Gruppe,

30

eine Pyrrolidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Hexahydroazepin-3-yl- oder Hexahydroazepin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe substituiert ist,

oder eine Azetidin-2-yl-C₁₋₂-alkyl-, Azetidin-3-yl-C₁₋₂-alkyl, Pyrrolidin-2-yl-C₁₋₂-alkyl-,
Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-3-yl-C₁₋₂-alkyl-, Piperidin-2-yl-C₁₋₂-alkyl-, Piperidin-3-yl-,
Piperidin-3-yl-C₁₋₂-alkyl-, Piperidin-4-yl- oder Piperidin-4-yl-C₁₋₂-alkylgruppe, wobei

5 die vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können, bedeuten,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig von
10 einander durch R_h mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R_h ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Trifluormethyl-, Cyan-, Nitro-, Amino-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Ethenyl-, Ethinyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe darstellt,

15 unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzo-thiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe zu verstehen ist,

20 oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe zu verstehen ist, in der eine oder zwei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

25 oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe zu verstehen ist, in der eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine 1,2-Dihydro-2-oxo-pyridinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridinyl-, 2,3-Dihydro-3-oxo-pyridazinyl-, 1,2,3,6-Tetrahydro-3,6-dioxo-pyridazinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrimidinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-pyrimidinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-pyrimidinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-pyrazinyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-indolyl-, 2,3-Dihydrobenzofuranyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazolyl-, 2,3-

- 106 -

Dihydro-2-oxo-benzoxazolyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinolinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolinyl-, 1,2-Dihydro-1-oxo-isochinolinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-cinnolinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinazolinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxochinoxalinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-chinoxalinyl-, 1,2-Dihydro-1-oxo-phthalazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dioxo-phthalazinyl-, Chromanyl-, Cumarinyl-, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxinyl- oder 3,4-Dihydro-3-oxo-2H-benzo[1,4]oxazinyl-Gruppe zu verstehen ist,

wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert sein können, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

sowie die am Ringstickstoffatom in 3-Stellung oder in 9-Stellung des Hypoxanthingerüstes N-oxidierten oder methylierten oder ethylierten Derivate,

sowie die Derivate, in denen die 6-Oxogruppe des Hypoxanthingerüstes durch eine Thioxogruppe ersetzt ist,

mit der Maßgabe, daß die Verbindungen

8-(Piperidin-4-ylmethyl)-7-(4-fluorbenzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on und

8-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethyl)-7-(4-fluorbenzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

ausgeschlossen sind,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

2. Purinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1,

in der R¹, R² und R³ wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und

R⁴ eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert

5 ist,

eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Piperidin-3-yl- oder Piperidin-4-ylgruppe,

10

eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe,

15

eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

20

oder eine N-(2-Aminoethyl)-methylamino- oder eine N-(2-Aminoethyl)-ethylamino-Gruppe bedeutet,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

25

3. Purinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R¹ ein Wasserstoffatom,

30

eine C₁₋₆-Alkylgruppe,

- 108 -

eine C₃₋₆-Alkenylgruppe,

eine C₃₋₄-Alkinylgruppe,

5 eine C₃₋₆-Cycloalkylmethyl-Gruppe,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist,
wobei

10 R¹⁰ ein Wasserstoffatom, ein Fluor- Chlor- oder Bromatom,

eine Methyl- oder Trifluormethyl-Gruppe,

15 eine Cyan-, Aminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl- oder Methylsulfonyl-
Gruppe,

eine Amino-, Acetylamino- oder Methylsulfonylamino-Gruppe,

eine Hydroxy-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-,

20 Carboxymethoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, Ethyloxycarbonylmethoxy-,
Aminocarbonylmethoxy-, Methylaminocarbonylmethoxy-, Ethylamino-
carbonylmethoxy- oder Dimethylaminocarbonylmethoxy-Gruppe und

R¹¹ ein Wasserstoffatom, ein Fluor- oder Chloratom,

25 oder eine Methyl- oder Methoxy-Gruppe bedeuten,

eine Naphthylmethylgruppe,

30 eine Heteroaryl methyl-Gruppe, wobei unter dem Begriff

- 109 -

Heteroaryl eine Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl- oder Chinazolinylgruppe zu verstehen ist und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein können,

5

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

10 eine Furanylcarbonylmethyl-, Thienylcarbonylmethyl- oder Pyridylcarbonylmethylgruppe,

oder eine 2-Oxo-propyl- oder Cyclohexylcarbonylmethylgruppe,

R² ein Wasserstoffatom,

15

eine C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine C₃₋₆-Alkenylgruppe,

20

eine C₃₋₄-Alkinylgruppe,

25 eine C₃₋₆-Cycloalkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

25

eine Phenylgruppe, die durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30

eine Phenyl-C₂₋₃-alkenyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 110 -

eine Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe,

eine Furanyl-C₁₋₃-alkyl-, Thienyl-C₁₋₃-alkyl- oder Pyridyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

5 eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminogruppe,

eine durch die Reste R¹⁵ und R¹⁶ substituierte Aminogruppe, in der

R¹⁵ ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe und

10 R¹⁶ eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die durch eine Cyan-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylamino-carbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist, bedeuten,

15 eine durch die Reste R¹⁵ und R¹⁷ substituierte Aminogruppe, in der

R¹⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist und

20 R¹⁷ eine geradkettige C₂₋₄-Alkylgruppe, die jeweils endständig durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetylamino-, Ethyloxycarbonyl-amino-, Phenylcarbonylamino-, Methylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Hydroxy-, Methoxy-, Phenoxy-, Methylsulfanyl- oder Phenylsulfanyl-Gruppe substituiert ist, bedeutet,

25 eine Pyrrolidin-1yl-, Piperidin-1-yl-, Morphin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-Gruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkylamino- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino-Gruppe,

30 eine Phenylaminogruppe,

- 111 -

eine Phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5 eine Naphthylmethylaminogruppe,

10 eine Heteroaryl-C₁₋₂-alkylaminogruppe, wobei der Begriff Heteroaryl wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

15 eine Methylsulfanyl-, Benzylsulfanyl- oder (2-Phenylethyl)sulfanyl-gruppe,

20 R³ eine C₄₋₆-Alkenylgruppe,

25 eine C₃₋₄-Alkenylgruppe, die durch ein Fluor- Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe substituiert ist,

30 eine 2-Butin-1-ylgruppe oder

eine durch die Gruppe R_c substituierte Methylgruppe, wobei

R_c eine 1-Cyclopenten-1-yl-, 1-Cyclohexen-1-yl- oder Cyclohexyl-Gruppe,

35 eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan-, Methoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe substituierte Phenylgruppe,

40 eine Phenylgruppe, die durch zwei Fluoratome substituiert ist,

45 eine Naphthylgruppe oder

50 eine Furanyl-, Thienyl-, oder Pyridylgruppe bedeutet,

und

- R⁴ eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,
- 5 eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,
- eine Piperidin-3-yl- oder Piperidin-4-ylgruppe,
- 10 eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,
- 15 eine Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe,
- eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,
- 20 eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, oder eine N-(2-Aminoethyl)-methylamino- oder eine N-(2-Aminoethyl)-ethylamino-Gruppe bedeuten,
- wobei soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,
- 25 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Purinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 3, in der

- R¹ ein Wasserstoffatom,
- 30 eine Methyl-, Benzyl- oder 2-Phenylethyl-gruppe oder

- 113 -

eine Phenylcarbonylmethylgruppe,

R² ein Wasserstoffatom,

5 eine Methyl- oder 2-Phenylethylgruppe,

eine Methylsulfanyl-, Benzylsulfanyl- oder (2-Phenylethyl)sulfanyl-gruppe,

eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Isopropylamino-, Cyclohexylamino-
oder (Cyclohexylmethyl)amino-Gruppe,

eine Benzylamino-, Fluorbenzylamino- oder (2-Phenylethyl)amino-Gruppe oder

eine Piperidin-1-ylgruppe,

15

R³ eine Benzyl- oder 3-Methyl-but-2-en-1-yl-Gruppe

und

20 R⁴ eine (3-Amino-piperidin-1-yl)-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

25

(1) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-benzylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,

30

(2) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-(4-fluor-benzylamino)-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,

- 114 -

- (3) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-phenylethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 5 (4) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-isopropylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (5) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methylamino-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 10 (6) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-cyclohexylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (7) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-[(cyclohexylmethyl)amino]-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 15 (8) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(piperidin-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (9) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-dimethylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 20 (10) 2-Amino-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (11) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 25 (12) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (13) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-1-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-2-(2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 30 (14) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,

- 115 -

(15) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-methylsulfanyl-1,7-dihydro-purin-6-on,

(16) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-benzylsulfanyl-1,7-dihydro-purin-6-on,

5

(17) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methylsulfanyl-1,7-dihydro-purin-6-on,

(18) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-methylsulfanyl-1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on,

10

(19) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-1-benzyl-7-benzyl-2-methylsulfanyl-1,7-dihydro-purin-6-on,

15

(20) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-methylsulfanyl-1-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on und

(21) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20

sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder

30 Verdünnungsmitteln.

- 116 -

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet ist.

5

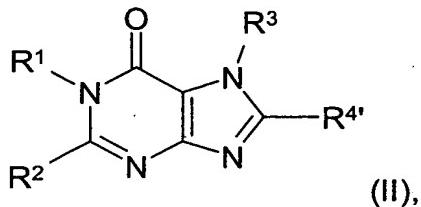
9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischen Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

15 a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R⁴ eine der in Anspruch 1 erwähnten Gruppen, die eine Imino-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppen enthalten, bedeutet,

eine Verbindung der allgemeinen Formel

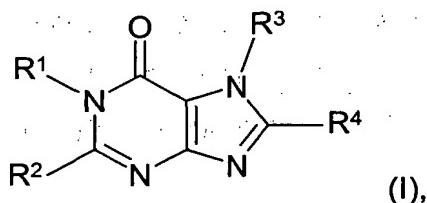


20

in der R¹, R² und R³ wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und R^{4'} eine der in Anspruch 1 für R⁴ erwähnten Gruppen bedeutet, die eine Imino-, Amino- oder Alkylaminogruppe enthalten, wobei die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe wie beispielsweise eine tert.-Butyloxy-carbonyl-, 2.2.2-Trichlorethoxycarbonyl- oder Carbobenzoyloxycarbonylgruppe substituiert ist, entschützt und anschließend gegebenenfalls alkyliert wird.

Zusammenfassung

5 Die Erfindung betrifft neue Purinderivate der allgemeinen Formel



in der R¹ bis R⁴ wie in den Ansprüchen erwähnt definiert sind, deren Tautomere,

- 10 deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, insbesonders deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammenhang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu deren Herstellung.
- 20